DIE BEEINFLUSSUNG DER VASOKONSTRIKTION DER LIPPENSCHLEIMHAUT DURCH NORPHENYLEPHRIN UNTER SYSTEMATISCHER GABE VASOAKTIVER MEDIKAMENTE

GERHARD BRENDEL

1976

Aus der Haut- und Poliklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Freie Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. med. G. Stüttgen

DIE BEEINFLUSSUNG DER VASOKONSTRIKTION DER LIPPENSCHLEIMHAUT DURCH NORPHENYLEPHRIN UNTER SYSTEMATISCHER GABE VASOAKTIVER MEDIKAMENTE

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Gerhard Brendel
aus Regensburg

Berlin 1976

Referent: Professor Dr. med. G. Stüttgen
Korreferent: Professor Dr. Dr. Dieter Herrmann

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1 . Mai 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Einleitung	5
B. Das kapillarmikroskopische Bild der Mundschleimhaut an der Unterlippe	7
C. Methodik	8
D. Zur Technik der Kapillarmikroskopie	15
E. Ergebnisse	19
F. Diskussion	22
G. Zusammenfassung	25
H. Literaturverzeichnis	26

MEINEN ELTERN

PROMOVIERT AM 14. MAI 1976

A. EINLEITUNG

Zur lichtoptischen Erfassung vasoaktiver Vorgänge ist die Lippenschleimhaut ohne besondere Belastung des Patienten geeignet (BETTMANN, HERRMANN, SCHNEIDER, STÜTTGEN und Mitarbeiter). Der Wirkungsmodus eines Medikamentes kann durch Beobachtungen des Gefäßbildes der Lippenschleimhaut erkannt werden. Es ist die Möglichkeit gegeben, durch epimucöse Applikation einer vasoaktiven Substanz auf die Lippenschleimhaut, den Effekt vorher systematisch gegebener gefäßaktiver Medikamente zu überprüfen.

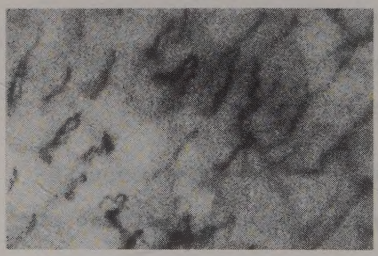
Die Kriterien bei einer solchen Programmierung einer Gefäßbeeinflussung der Lippe beim Probanden sind somit die Erfassung der Reaktion auf pharmakologisch definierte Medikamente, die eine bestimmte Veränderung des Gefäßnetzes der Lippenschleimhaut bewirken.

Die kapillarmikroskopische Erfassung einer Vasokonstriktion nach epimucöser Benetzung der Lippenschleimhaut mit adrenergisch wirksamen Substanzen erschien uns besonders geeignet, solche Medikamente aufzufinden, die eine Vasokonstriktion lösen, oder bei vorheriger Gabe eine Vasokonstriktion verhindern. Als Vasokonstriktor bot sich das d-1-1-3-Hydroxyphenyl-2-aminoäthanol-HCL (Novadral) an, welches als Erreger der α-Rezeptoren der Gefäße eine Vasokonstriktion an der Lippenschleimhaut bewirkt. Dieser Gefäßeffekt ist bereits ohne besondere Hilfsmittel anhand

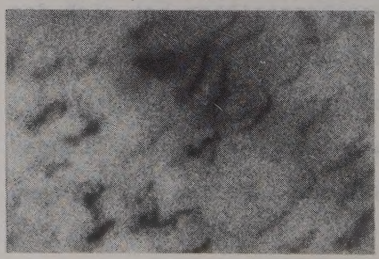
der Veränderungen der Farbtöne zu erkennen. Die kapillarmikroskopische Erfassung der Dicke und der Formation der Blutfäden läßt eine deutliche Beurteilung der Veränderung der terminalen Strombahn zu. Die epimucöse Applikation von Novadral erschien somit geeignet, um festzustellen, welche Medikamente in der Lage sind, eine Erregung der α-Rezeptoren an der Lippenschleimhaut zu verstärken oder abzuschwächen. Ein derartig klinisch-experimenteller Untersuchungsgang läßt eine Analyse über die Beeinflussungsmöglichkeiten der peripheren Strombahn der Mundschleimhaut zu.

Abbildung 1:

a) Der Effekt epimucös aufgetropften Novadrals auf die Lippenschleimhaut
Kontrolle vor Novadral



b) 28 Minuten nach Beginn des Versuches und 16 Minuten nach Stopp der Auftropfung von Novadral: Aufhellung, Schmalerwerden und Verkürzung der Blutfäden, etwa um die Hälfte



B. DAS KAPILLARMIKROSKOPISCHE BILD DER MUNDSCHLEIMHAUT AN DER UNTERLIPPE

Man kann folgende Strukturen erkennen:

1. Die schräg oder senkrecht zur Oberfläche stehenden Kapillarschlingen, die als aus Erythrozyten bestehenden Blutfäden imponieren.

2. Die zur Tiefe hinziehenden aus dem Abfluß der vereinigten venösen Kapillaren bestehenden Sammelvenen.

3. Horizontal gelegene Gefäße des Venenplexus erster Ordnung.

4. Tiefer liegende venöse Gefäße.

Die Beurteilungsmöglichkeiten erstrecken sich auf

1. Breite (Füllung mit Erythrozyten), Länge, Farbtönung und Kontinuität der Blutfäden sowie deren Konfiguration (Kapillaren, Venolen).

2. Kontrastierung der Gefäße gegenüber der Umgebung.

3. Zahl der Kontrastierung der tiefer liegenden Blutwege.

4. Die diffuse allgemeine Farbtönung.

C. METHODIK

Voraussetzung für eine Beurteilung von Veränderungen des Gefäßbildes der Lippe, sei es durch epimucöse Benetzung oder durch systemische Gabe von Medikamenten, ist neben einer mindestens 10 Minuten langen Vorbeobachtung die gute Darstellung der Gefäße. Es kamen damit nur solche Probanden zur Prüfung, die ein eindrucksvolles Bild der Mundschleimhautgefäßzeichnung und außerdem ein reproduzierbares Ansprechen auf epimucös appliziertes Novadral aufwiesen. Es handelt sich dabei um Doppelversuche, die in einen Zeitraum von 8 Tagen Abstand durchgeführt wurden. Um einen medikamentösen Einfluß auf den sichtbaren Anteil der terminalen Endstrombahn zu beurteilen, gingen wir in folgender Reihenfolge vor:

1. Auswahl geeigneter Probanden.
2. Beobachtung und Photographie des kapillarmikroskopischen Bildes,
   Objektivierung der Spontanvariation für 10 Minuten.
3. Markierung eines prägnant sich darstellenden Kapillarbildes durch epimucös aufgetupfte Tusche.
4. Intravenöse Injektion der angegebenen Medikamente.
5. Beobachtungen von Strukturveränderungen am Gefäßsystem, insbesondere an Kapillarschlingen.
6. Epimucöses Auftragen von Novadral 0,1 ml = 1 mg auf die Schleimhaut.
   Festhalten der Strukturveränderungen der Schleimhautgefäße durch Bildserien in Abständen von 60 Sekunden.

Die gesamte Versuchsdauer an einem Patienten, der als

geeignet für diesen Untersuchungsgang beurteilt wurde, betrug 60 Minuten.

Verwandte Medikamente:

epimucös: d l-1-(3-Hydroxyphenyl)-2-aminoäthanol HCl = Novadral; 1 ml Ampullen = 10 mg/ml

intravenös: β-Pyridylcarbinol = Ronicol 2 ml = 100 mg
Xantinolnicotinat = Complamin 1 Ampulle zu 2 ml = 300 mg
Pentoxifylin = Trental 5 ml = 100 mg
Dihydroergocornin-crystin und -kryptin zu gleichen Teilen als Methansulfonat = Hydergin 1 ml = 300 mg
Phentolamin = Regitin 1 ml = 10 mg
1-(Indol-4-yl-oxy)-3-isopropylaminopropan 3-ol-Visken 1 mg in 5 ml Ampullen.
Paramethason-Dinatriumphosphat 20 mg = Monocortin S.

Diese genannten Präparate wurden jeweils innerhalb von 5 Minuten langsam und stetig intravenös injiziert. Während der Untersuchungen wurden Blutdruck und Puls kontrolliert. An Nebenwirkungen außerhalb der Schleimhaut stellte sich nur bei Nikotinsäurepräparaten der zu erwartende Flush dar.

Es handelt sich bei all unseren Probanden vornehmlich um Patientinnen im Alter von 21 bis 25 Jahren, die vorher Penicillin verabreicht bekommen hatten und,soweit es unserer Beurteilung unterlag, keine anderen Tabletten eingenommen hatten.

Diese Patienten hatten ihr Einverständnis für die angeführte Versuchsprozedur gegeben.

Pharmakologie der verwandten Medikamente

Novadral (Norphenylephrin)

Es handelt sich bei diesem Medikament um eine Wirksubstanz adreanergischen Typs, die die Alpharezeptoren der muskelhaltigen Gefäße stimuliert und somit zu einer Vasokonstriktion führt.

Regitin

Diese Substanz wird zu den α-Sympathikolytika gerechnet, die die Alpharezeptoren blockiert. Dieses Medikament verhindert die Wirkung von Novadral an den Alpharezeptoren.

Complamin

Es handelt sich bei Complamin um ein Xanthinolnikotinat, also um das Nikotinat einer Xanthinbase, die mit Theophylin und Nikotinsäure zwei pharmakologisch wirksame Substanzen beinhaltet. Complamin bewirkt durch eine Erhöhung des Schlag- und Minutenvolumens des Herzens bei gleichzeitiger Senkung des peripheren Widerstandes eine Steigerung der Durchblutung in der Peripherie.

Roniciol

Das Präparat Ronicol ist ein Nikotinsäurewirkstoff, der im Prinzip gleichartige Wirkungen besitzt wie Complamin, doch fehlt dem Ronicol die Theophylincomponente.

Trental

stellt ein Xantinderivat dar, welches pharmakologisch als peripherer Gefäßdilatator verwandt wird. Der Unterschied zwischen Ronicol und Complamin auf der einen und Trental

Methodik der Lippenschleimhaut-Kapillarmikroskopie

Feste Einbettung des Kopfes in einen Schaumstoff-Block; Fixierung der Lippe auf eine gewölbte Kunststoff-Kinnkappe mittels Pflasterstreifen.

D. ZUR TECHNIK DER KAPILLARMIKROSKOPIE

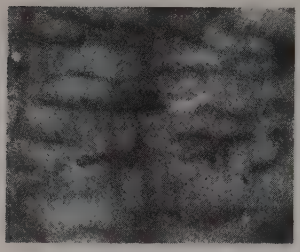
Das Kapillarmikroskop bestand aus

1. Zeiss-Auflichtmikroskop mit einer Objektiv-Okularen Kombination, welche eine Vergrößerung von 80 X erlaubte.
2. Zeiss-Photoaufsatz mit Zeiss-Mikroblitz 60 Watt
3. Stativ vom Zeiss-Operationsmikroskop
4. Filmmaterial Kodak KB 14

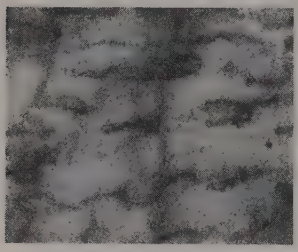
Sämtliche Aufnahmen wurden auf eine Endvergrößerung von 120 X gebracht.

Die Untersuchungen wurden am bequem liegenden Patienten durchgeführt. Die Unterlippe wurde zur Ruhigstellung über eine gewölbte Kunststoffplatte mit einem Pflasterstreifen zum Kinn hin leicht fixiert. Um störende Lichtreflexe zu verhindern, wurde die Unterlippe mit 0,9 % NaCl-Lösung betupft. Wichtig ist eine Fixierung des Kopfes, die durch Einlagerung des Kopfes in Rückenlage in ein Schaumstoffpolster ermöglicht wurde. Die Raumtemperatur betrug 23 ^{o} Celsius, die Probanden standen nicht unter anderen Medikamenten. Als einziges Medikament, welches 2 Tage vorher spätestens abgesetzt wurde, ist Penicillin zu erwähnen. Die Untersuchungen wurden morgens in der Zeit zwischen 11 und 13 Uhr durchgeführt. Es bestand vorher Rauchverbot, das Frühstück war bis 8.30 Uhr eingenommen worden.

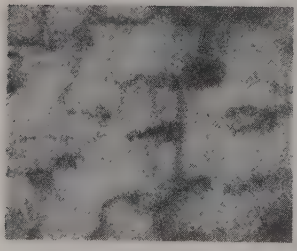
Abbildung 4: Schmalerwerden und Verkürzung der Blutfäden der terminalen Strombahn nach intravenöser Applikation von Monocortin S



Vor Injektion



4 Minuten nach der Injektion (ohne Novadral)



12 Minuten nach der Injektion unter Novadral

E. ERGEBNISSE

Die Nikotinsäurepräparate Ronicol und Complamin zeigten unter kurzfristiger Injektion im Prinzip gleichsinnige Veränderungen des primären Gefäßbildes (Stufe I). Diese Beobachtungen entsprachen den bei langfristiger Infusionstherapie bereits gemachten Beobachtungen (4). Das Phänomen der Aufklärung und der Verstärkung kontrastierender Gefäße war allerdings bei der Infusionstherapie und dem gleichzeitigen höheren Flüssigkeitsangebot stärker ausgeprägt. Complamin zeigte eine Abschwächung des Novadraleffektes (Abb. 2). Ronicol wies den gleichen Trend auf. Unter dem Xanthinderivat Trental war keine eindeutige direkte Veränderung der terminalen Strombahn in der ersten Stufe festzustellen. Es zeigte sich aber eine deutliche Aufhebung des vasokonstriktorischen Effektes auf epimucös appliziertes Novadral.

Entgegen unseren Erwartungen war Regitin i.v. vor Novadral gegeben nicht in der Lage, den Novadraleffekt auf epimucöses Auftragen hin zu verhindern.

In weiteren Versuchsreihen sahen wir aber eine schnellere Lösung der Vasokonstriktion auf Novadral durch nachfolgende Injektion des sympathicolytischen Medikamentes Regitin.

Bei unserem Versuch mit Hydergin zeigte sich recht konstant, daß auf intravenöse Injektion ein Abblaßphänomen der Schleimhaut auftrat, welches mit einem deutlichen Rückgang der Darstellung der peripheren Strombahn verbunden war. Dieses Phänomen wurde durch Novadral epimucös noch wesentlich

F. DISKUSSION

Das Ziel der Untersuchungen war, zu untersuchen,ob die Lippenschleimhaut ein geeignetes Modell für die Fragestellung ist, ob vasokonstriktorische Reize adrenergischen Typs durch vorhergehende intravenöse Injektionen von gefäßaktiven Medikamenten verändert werden können. Für die Beurteilung der Versuchsergebnisse ist die heutige Lehrmeinung voranzuschikken, daß die Kapillaren selbst keine aktive Veränderung des Gefäßdurchschnitts der terminalen Strombahn bewirken. Eine Verbreiterung ist das Ergebnis einer passiven Dehnung durch vermehrte Blutfülle; ein Schmalerwerden der Gefäße die Folge eines vermehrten Blutabflusses und einer Gefäßtonisierung bei verringerter Blutfülle. Es ist bekannt, daß im Bereiche der terminalen Strombahn Trägerstoffe des adrenergischen Nervensystems wie Noradrenalin freigesetzt werden und zu einer Gefäßveränderung führen können. Diese Gefäßveränderung dürfte sich nur auf solche Blutgefäße auswirken, die eine aktive konstriktorische Eigenschaft als Folge ihrer muskelhaltigen Gefäßwand haben.

Es sind auch Vorstellungen entwickelt worden, bei denen die Gefäßweite von Kapillaren nicht das Ergebnis der durch die größeren Gefäße bewirkten Blutfülle der terminalen Strombahn ist, sondern daß der Zustand des Kapillarbetts für das Lumen der Kapillaren von Bedeutung ist. Unter diesem Gesichtspunkt wäre eine erhöhte Quellung im Kapillarbett ein Grund zur Verengung der Kapillar-Lumina.
Unsere Untersuchungen sind nicht in der Lage, diese Fragestellung eindeutig zu klären. Es läßt sich aber aus dem zeitlichen Ablauf unserer Ergebnisse ablesen, daß Erwei-

terung und Verengung der peripheren Strombahn ein relativ schneller Prozeß ist, der in Minuten abläuft und damit Hinweise gibt, daß die bekannte schnell einsetzende Tonisierung der muskelhaltigen Gefäße keineswegs außer Acht zu lassen ist.

Die besonderen Verhältnisse an der Lippenschleimhaut müssen auch berücksichtigen, daß z. B. unter einem Nachlassen des arteriellen Zuflusses zur Lippenschleimhaut, der abhängig ist von dem Abfall des Blutdruckes in den peripheren Gefäßen, eine Minderfüllung des kapillaren Systems eintritt, wenn ein entsprechend äquivalenter Abfluß aus den venösen Gefäßen gewährleistet ist. Dies dürfte bei dem Effekt des Mutterkorn-Alkaloids Hydergin wohl besonders zu beachten sein. Eine entsprechende Abnahme der Blutvolumina, wie sie sich aus dem kapillarmikroskopischen Bild ableiten läßt, war nicht vorauszusehen, und es zeigte sich, daß die kapillarmikroskopische Abnahme der Blutfädenlumina sich mit dem klinischen Eindruck einer ausgeprägten Blässe der Lippenschleimhaut kombinierte, wenn zusätzlich der vasokonstriktorische Reiz Novadral epimucös hinzugegeben wurde. Dies läßt besonders deutlich werden, daß die Aussagen an der Lippenschleimhaut nicht ohne weiteres auf andere Verhältnisse der Organdurchblutung im Rahmen der terminalen Strombahn erweitert werden dürfen. Als wichtiges Ergebnis ist festzuhalten, daß mit einer Erweiterung der peripheren Strombahn z. B. durch Nikotinsäurederivate der Effekt der Vasokonstriktion durch epimucös verabreichtes Novadral sich geringer darstellt und daß ein solcher vasokonstriktorischer Reiz sich nicht deutlich in einer Verminderung des

G. ZUSAMMENFASSUNG

Das kapillarmikroskopische Bild der Gefäße der Lippenschleimhaut unter systemischer Verabreichung von Medikamenten wurde im Hinblick auf eine Beeinflussung des adrenergischen Effekts des Medikamentes Novadral an 38 Probanden untersucht.
Die Auswertung erfolgte am direkten Vermessen des photographischen Bilds.

Es zeigte sich, daß Nikotinsäurepräparate in der Lage sind, den Novadraleffekt zu mindern, wenn diese Präparate vor der epimucösen Auftropfung des Adrenergicums intravenös gegeben wurden. Auch das Xanthinpräparat Trental, welches im Gegensatz zu den übrigen Nikotinsäurepräparaten nicht zu einem Flush auch bei höherer Dosierung und schnellere Infusion führt, läßt einen derartigen Effekt deutlich werden.

Das Mutterkorn-Alkaloid-Präparat Hydergin führt bereits ohne zusätzliche lokal ausgelösten Reize zur Vasokonstriktion zu einer Verminderung der Gefäßzeichnung und zeigt eine deutliche additive Wirkung zum Novadral nach epimucösem Auftropfen.
Corticosteroide intravenös führen zu einem ausgeprägten Schmaler- und Kürzerwerden der Blutfäden und zu einem Abblassen des rötlichen und diffusen Untergrundes der Lippe. Zusätzlich aufgetropftes Novadral verstärkt diesen Effekt.
Die α-Sympaticolyse durch Regitin verhindert nicht die Vasokonstriktion auf Corticosteroide, beschleunigt aber die Lösung dieser Vasokonstriktion, wenn dieses Sympaticolyticum nach erfolgter Vasokonstriktion durch Corticosteroide gegeben wird.

H. LITERATURVERZEICHNIS

1. BETTMANN, S.: Capillarmikroskopische Befunde an der Lippenschleimhaut
Ztschr. f. d. ges. Anatomie 91, 391-401, 1929

2. CONFERENCE ON MICROCIRCULATION ABSTRACTS:
European Society for Microcirculation
Aalborg Denmark, 1970

3. DAVIS, M. J. and LAWLER, J. C.:
The Capillary Circulation of the Skin
Arch. of Dermatology 77, 690-703, 1958

4. GILJE, O.: Capillary Microscopy in Clinical Dermatology
Europ. Conf. Microcircul.
Hamburg 1960 Bibl. anat. 1, 203-211

5. HERRMANN, F. und KREY, H.:
Die Kapillaren der Mundschleimhaut unter dem Einfluß der Syphilisbehandlung
Paradentium, 3, 106-111, 1931

6. ILLIG, L.: Pathologie und Klinik
Die terminale Strombahn, Band 1
Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1961

7. LIEB, W.: Experimentelle Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussung des Endstromgebietes
Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 125, 3 (1954), 279-299

8. SCHLAGEL, Carl A.: Pharmacology and the Skin,
in: W. Montagna, Appleton-Century-Crofts, New York 1972

9. SCHNEIDER, K. H.: Das Capillarbett der Lippenschleimhaut bei lokaler Application sowie intracutaner und intravenöser Injektion vasoaktiver Medikamente
Dissertation Frankfurt/Main 1968

10. STÜTTGEN, G., J. FÜRST und ELSBETH HOFFMANN:
Das kapillar-mikroskopische Bild an Nagelwall und Lippe unter intravenöser Infusion mit Nikotinsäure Derivaten
Med. Welt 20 (NF) 1654-1658 (1969)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. G. STÜTTGEN für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit und für seine stete Hilfsbereitschaft sowohl bei der Durchführung der Versuche als auch bei der Abfassung und Formgebung der Arbeit recht herzlichen danken.

Auch Frau BÜSING, der Photolaborantin der Haut- und Poliklinik, danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Gewinnung des Bildmaterials.

LEBENSLAUF

Am 26. Dezember 1942 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Max Brendel und seiner Ehefrau Sofia, geb. Weber, in Regensburg geboren.

Von 1949 - 1954 besuchte ich die Klaranger Volksschule in Regensburg. Anschließend die Oberrealschule Cham bis 1957 und wechselte dann in die Oberrealschule Regensburg über.

1963 zog ich nach Bensheim/a.d.B. und besuchte dort den neusprachlichen Zweig des A K G, wo ich 1965 das Abitur bestand.

Im Mai 1965 begann ich in der Julius-Maximilian-Universität Würzburg das Studium der Zahnheilkunde.

Im März 1969 bestand ich dort die Zahnärztliche Vorprüfung.
Im November 1969 wechselte ich an die FU Berlin über, wo ich im Dezember 1972 das Staatsexamen bestand.

Gerhard Brendel